

VERGLEICHENDE KLINISCHE UNTERSUCHUNG
DER WIRKSAMKEIT VON
SCHLEIFEN-DIURETIKA AM BEISPIEL
DES FUROSEMIDS UND DES PIRETANIDS
UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER
WESENTLICHEN BLUTPARAMETER

Hanns Holger von Stetten

1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Anaesthesie-Abteilung
(Leiter: Prof. Dr. A. Doenicke)
der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Leiter: Prof. Dr. F. Holle)

VERGLEICHENDE KLINISCHE UNTERSUCHUNG DER WIRKSAMKEIT
VON SCHLEIFEN-DIURETIKA AM BEISPIEL DES FUROSEMIDS UND
DES PIRETANIDS UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER WESENTLICHEN
BLUTPARAMETER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hanns Holger von Stotten

aus

Freising

München

1981

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Doenicke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. F. Holle

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 7. 81



INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	S. 1
2.	PHARMAKA	S. 2
2. 1.	Furosemid	S. 2
2. 2.	Piretanid	S. 3
2. 2. 1.	Screening	S. 3
2. 2. 2.	Wirkungsbeginn und Wirkungsdauer	S. 4
2. 2. 3.	Allgemeine Pharmakologie	S. 4
2. 2. 4.	Pharmakokinetik	S. 4
3.	PATIENTENGUT UND METHODIK	S. 5
3. 1.	Patientenauswahl	S. 5
3. 2.	Versuchsplan	S. 6
3. 3.	Klinische Untersuchungsmethoden	S. 7
3. 4.	Methoden der Auswertung	S. 7
3. 4. 1.	Patientenkollektiv	S. 7
3. 4. 2.	Diuretische Wirksamkeit	S. 8
3. 4. 3.	Labor-Parameter	S. 8
4.	ERGEBNISSE	S. 9
4. 1.	Beschreibung des Kollektivs	S. 9
4. 1. 1.	Alter und Geschlecht	S. 9
4. 1. 2.	Angaben zur Herzinsuffizienz	S. 10
4. 1. 3.	Medikation	S. 10
4. 1. 4.	Flüssigkeitszufuhr	S. 11
4. 2.	Diuretische Wirksamkeit	S. 11
4. 2. 1.	Diurese	S. 11

4. 2. 2.	Natriumausscheidung	S. 15
4. 2. 3.	Kaliumausscheidung	S. 18
4. 2. 4.	Chloridausscheidung	S. 21
4. 2. 5.	Na/K Quotient	S. 24
4. 3.	Klinische Wirksamkeit	S. 27
4. 3. 1.	Körpergewicht	S. 27
4. 3. 2.	Blutdruck und Pulsfrequenz	S. 27
4. 3. 3.	Beurteilung der Herzinsuffizienz	S. 31
4. 3. 4.	Sonstige Pathologische Befunde	S. 31
4. 4.	Verträglichkeit	S. 32
4. 4. 1.	Labor-Parameter	S. 32
4. 4. 1. 1.	Kalium	S. 33
4. 4. 1. 2.	Harnstoff-N	S. 34
4. 4. 2.	Allgemeine Verträglichkeit	S. 35
5.	DISKUSSION	S. 36
6.	ZUSAMMENFASSUNG	S. 39
	LITERATURVERZEICHNIS	S. 44
	ANHANG	

1. EINLEITUNG

Diuretika sind unverzichtbare Pharmaka geworden bei der Behandlung mannigfaltiger Krankheitsbilder. Es ist daher verständlich, daß im Lauf der letzten 35 Jahre eine große Anzahl verschieden wirkender Diuretika entwickelt wurde. Als besonders forciert wirkend haben sich die sogenannten "Schleifendiuretika" herausgestellt, deren Angriffspunkt in der gesamten Henle'schen Schleife liegt. Zu ihnen werden das Furosemid, das chemisch nahe verwandte Bumetanid und die Etacrynsäure gezählt.

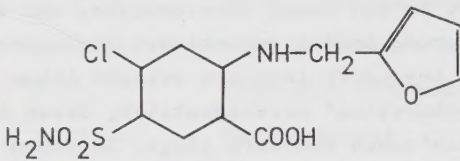
Ziel der vorliegenden Arbeit war es eine vergleichende klinische Untersuchung durchzuführen bei Patienten mit kardialem Ödem hinsichtlich der Wirksamkeit von Furosemid und einem dem Bumetanid nahe verwandten neuen Diuretikum, dem Piretanid. Besonderes Augenmerk sollte dabei der Verträglichkeit sowie der diuretischen und klinischen Wirksamkeit der genannten Pharmaka geschenkt werden unter Berücksichtigung von möglichen Veränderungen aller wesentlichen Blutparameter.

2.

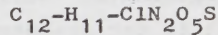
PHARMAKA

2. 1.

Furosemid (4-Chlor-5-sulfamoyl-N-furfuryl-anthranilsäure)



Strukturformel

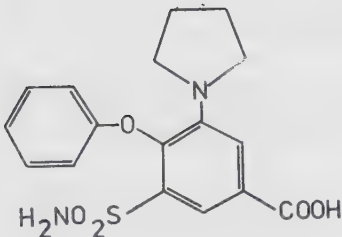


Summenformel

Furosemid zählt zu den diuretisch wirksamen Aminocarbonsäuren und ist ein Schleifendiuretikum. Die ersten pharmakologischen Untersuchungen wurden von Muschaweck und Hajdú (18) durchgeführt. Nach i. v. Applikation steigen Na^+ -, Cl^- und K^+ -Ausscheidung an (Bergström und Hultmann 32) mit gleichzeitig vermehrter Diurese. Auch kann beim Menschen die Bikarbonatausscheidung deutlicher gesteigert sein (Laragh et al. 19, Fuschett u. Goldberg 20, Goldberg 21). Furosemid bewirkt ähnlich wie Etacrynsäure eine deutlich stärkere Kalzium- und Magnesiumausscheidung als die Thiazide und andere Sulfonamiddiuretika (Duarte 22, Abdelhamid et al. 23, Eknayan et al. 24, Meng 25). Die Phosphatausscheidung dagegen wird kaum beeinflusst (Duarte 22, Eknayan et al. 24, Goldberg 21, Steele 26). Charakteristisch für Furosemid ist die kurze Wirkungsdauer und die Intensität der kurzen Wirkung. Unmittelbar nach der Injektion steigt die Na^+ -, Cl^- und Wasserausscheidung deutlich stärker an, als bei den bis dahin bekannten Diuretika, wobei dieser Effekt durch Dosiserhöhung noch steigerbar ist. Nach 100 mg Furosemid p. o. werden in den ersten 4 h 80 % des in 24 h eliminierten Natriums ausgeschieden (Kleinfelder 27). Forrester und Shirriffs (28) sowie Auld und Murdoks (29) fanden bei Untersuchungen am Menschen eine Wirkungsdauer von 4 h. Danach setzt die Reboundphase ein. Bei mittlerer Dosierung des Furosemids ist daher die 24 Std.-Mehrausscheidung trotz der intensiven Initialwirkung weniger ausgeprägt als bei den

initial schwächer, dafür aber länger anhaltend wirkenden Diuretika Chlorothiazid (Dettli u. Spring 30), Hydrochlorothiazid (Kleinfelder 27) und Mefrusid (Schwab und Immich 31, Auld u. Murdok 29). Der erzielbare Gesamteffekt steigt jedoch bei Dosiserhöhung gegenüber den Thiaziden an. Diese "Leistungsreserve" ist bei der Behandlung von Ödemkranken wertvoll, die auf die diuretische Therapie schlechter ansprechen.

2. 2. Piretanid (3-Pyrrolidino-4-phenoxy-5-sulfamoylbenzoesäure)



Strukturformel

Summenformel

Piretanid ist dem Bumetanid chemisch nahe verwandt.

2. 2. 1. Screening

An der Ratte nach der Methode von Lipschitz (33/34) erweist sich Piretanid als ein hochwirksames Diuretikum. Der Lipschitz-Quotient (L) wird nach der Formel

$$L = \frac{T}{U}$$

berechnet, wobei

T = Gesamtdiurese pro 100 g Körpergewicht (KG)
der Ratte während der ersten 5 Stunden
nach Gabe der Testsubstanz und

U = gleicher Parameter nach Gabe von Harnstoff
(Kontrolle)

bedeuten.

Dosis	Versuchsgruppe (T):	50 mg Piretanid /kg KG
	Kontrollgruppe (U):	1000 mg Harnstoff /kg KG

Für Piretanid ergibt sich ein Lipschitz-Quotient von 4,7, was auf eine starke diuretische Wirkung hinweist (für Furosemid in einer Dosierung von 50 mg/KG wird beispielsweise ein Wert von $L = 3,1$ ermittelt).

2. 2. 2. Wirkungsbeginn und Wirkungsdauer

Bei der Ratte wie auch beim Hund setzt die Wirkung von Piretanid innerhalb einer Stunde nach oraler Verabreichung ein.

Die Wirkung hält bei der Ratte maximal 5 Stunden an (bei einer Dosierung bis zu 64 mg/kg). Beim Hund ergibt sich eine Wirkungs-
dauer von höchstens 6 Stunden.

2. 2. 3. Allgemeine Pharmakologie

In einer Reihe allgemeiner pharmakologischer Untersuchungen, bei denen u. a. die Wirkung auf das kardiovaskuläre System, das Bronchiallumen, das zentrale Nervensystem und isolierte Gewebe geprüft wurde, erwies sich Piretanid als unwirksam.

2. 2. 4. Pharmakokinetik

Beim Hund beträgt die Resorption etwa 66 %, bei der Ratte 75 %. Nach oraler Applikation werden die maximalen Blutspiegel beim Hund nach 0,5 - 1,5 Stunden, bei der Ratte nach 0,5 - 3 Stunden erreicht. Bei der Ratte beträgt die Halbwertszeit im Blut nach

oralen Verabreichung etwa 4 Stunden. Beim Hund läßt sich die Kurve für die Elimination aus dem Serum in zwei Segmente zerlegen:

Segment I $t_{50} = 45$ Minuten

Segment II $t_{50} = 20$ Stunden.

3. PATIENTENGUT UND METHODIK

3. 1. Patientenauswahl

In die klinische Prüfung sollten Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (Schweregrad leicht bis mäßig) aufgenommen werden.

Die Patienten konnten beiderlei Geschlechts sein und das Alter sollte zwischen 21 und 85 Jahren liegen.

Bei allen Patienten mußte sowohl die Notwendigkeit einer diuretischen Therapie vorliegen, als auch die Bereitschaft an der klinischen Prüfung teilzunehmen. Die bisherige diuretische Therapie sollte bei der Aufnahme in die klinische Prüfung abgesetzt werden.

Ausschlußkriterien:

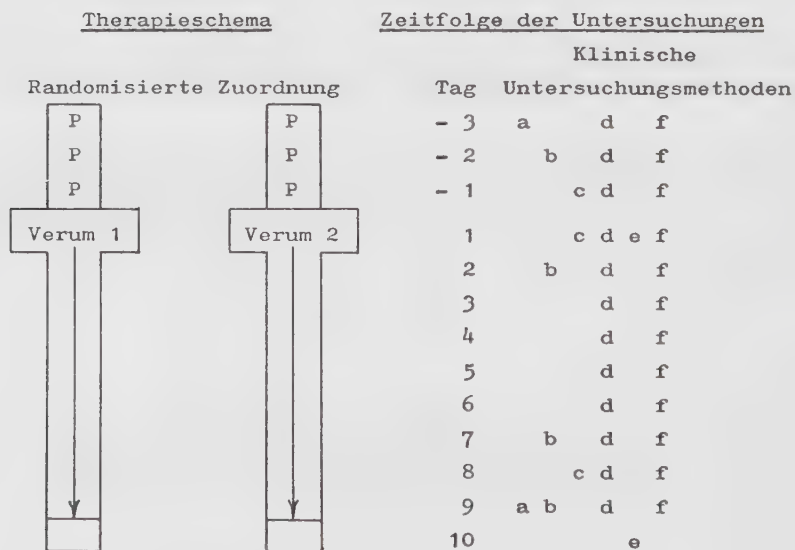
- Schwangerschaft und Verdacht auf Schwangerschaft
- akutes Herzversagen, akutes Lungenödem, Cheyne-Stokes' Atmung, Aszites, Anasarka, eingeschränkte Nierenfunktion (Serum-Kreatinin $> 2,0$ mg/100 ml)
- Hyper- oder Hypokaliämie ($> 5,5$ mmol/l oder $< 3,5$ mmol/l)
- Behandlung mit Spironolacton innerhalb der letzten 7 Tage vor Versuchsbeginn.

Sämtliche in die Prüfung aufgenommenen Patienten waren über die Art der Untersuchung vollständig aufgeklärt und hatten ihr Einverständnis schriftlich erklärt.

3. 2. Versuchsplan

Die Prüfung erfolgte als interindividueller Vergleich in einer Doppelblindstudie mit randomisierter Zuordnung der Patienten in 2 Parallelgruppen. Der Randomisierungsplan befindet sich im Anhang Seite 2. Aus dem folgenden Schema des Versuchsplans sind Aufbau der Studie, Medikation und Zeitfolge der vorgenommenen Untersuchungen zu ersehen. Einzelheiten siehe Abschnitt 3. 3.

Aufbau der Studie:



Medikation:

P - Placebo

Verum 1 - 1x 6 mg Piretanid

Verum 2 - 1x40 mg Furosemid

+ Digitalis

+ Digitalis

+ Digitalis

Die adäquate Digitalis-Erhaltungsdosis sollte während der klinischen Prüfung unverändert beibehalten werden.

Patienten, die bei der Aufnahme in die klinische Prüfung nicht ausreichend oder überhaupt nicht digitalisiert waren, wurden während der Placebo-Tage (-3, -2, -1) auf eine optimale Erhaltungsdosis eingestellt.

Ab Tag 1 bis einschließlich Tag 9 erhielten die Patienten je nach randomisierter Zuordnung 6 mg Piretanid bzw. 40 mg Furosemid/Tag.

3. 3. Klinische Untersuchungsmethoden

- a/ Klinische Untersuchung und Überprüfung der Kriterien für chronische Herzinsuffizienz
- b/ 24-Stunden Urin (Volumen, Na, K, Cl und spez. Gewicht)
- c/ Fraktionierte Urinsammlung: 0 - 2, 2 - 4, 4 - 6 und 6 - 24 Std. nach Medikation (Volumen, Na, K, Cl und spezifisches Gewicht in jeder Fraktion; pH-Bestimmung in den ersten 3 Fraktionen)
- d/ Körpergewicht, Pulsfrequenz (liegend), Blutdruck (liegend und stehend), Überprüfung des peripheren Ödems
- e/ Laborparameter (Blutbild, Urinstatus und biochemische Parameter im Blut)
- f/ Allgemeine Verträglichkeit.

3. 4. Methoden der Auswertung

3. 4. 1. Patientenkollektiv

In die Auswertung wurden nur Patienten einbezogen, die sowohl

die Auswahlkriterien als auch die Beurteilungskriterien für das Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz erfüllten und mit den Prüfpräparaten bis zum Abschluß der klinischen Prüfung behandelt wurden.

3. 4. 2. Diuretische Wirksamkeit

Die Ausscheidung der Elektrolyte im Urin wurde als Konzentration in mmol/l gemessen und dann auf Absolutwerte in mmol umgerechnet.

Für die untersuchten Parameter werden zunächst deskriptiv statistische Angaben gemacht. Dazu wurden die Quartile (25%-Quantil, Median, 75%-Quantil) berechnet. Für die Diurese und die Elektrolyte wurden die Quartile außerdem graphisch dargestellt: Die Mediane als Fläche, der Bereich zwischen 25%- und 75%-Quantil als danebenstehende Linie (siehe Abschnitt 4. 2).

Die statistische Absicherung erfolgte für die Diurese und die Elektrolyte mit Hilfe des Wilcoxon-(U)Tests für unverbundene Stichproben. Die Prüfungen erfolgten auf dem 0.05-Niveau. Untersucht wurden der 24-h-Urin und die erste Fraktion (0 - 2 Std. nach Medikation) für die drei Tage mit fraktionierter Sammlung. Die vorliegenden Verteilungen waren asymmetrisch. Deshalb mußte ein nichtparametrisches Verfahren benutzt werden. Die Tage - 1, +1 und +8 wurden getrennt ausgewertet.

3. 4. 3. Labor-Parameter

Für jeden Patienten wurde geprüft, ob seine Labor-Parameter im Normalbereich lagen. Dabei wurden einmal für jeden Patienten alle Labor-Parameter aufgelistet, zum anderen für jeden Parameter die Werte aller Patienten zusammengestellt. Bei Patienten mit einem Wert außerhalb des Normalbereiches wurden zusätzlich erniedrigte Werte als Differenz (negative Zahlen) zur unteren Grenze des Normalbereiches, erhöhte Werte als Differenz (positive Zahlen)

zur oberen Grenze angegeben.

Außerdem wurden für jeden Parameter und jeden Untersuchungstermin die Anzahl gemessener Werte insgesamt und die Anzahl der erhöhten und erniedrigten Werte bestimmt.

Für die einzelnen Untersuchungstermine wurden die Mediane der Parameter, getrennt nach Behandlungsgruppen, als Maß für den jeweiligen mittleren Wert bestimmt.

Für die einzelnen Untersuchungstermine wurden die Mediane der Parameter, getrennt nach Behandlungsgruppen, als Maß für den jeweiligen mittleren Wert bestimmt. Zusätzlich wurde geprüft, ob im untersuchten Kollektiv Unterschiede zwischen Anfang und Ende der Behandlung bestehen. Verwendet wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben. Die Prüfungen erfolgten getrennt für jeden Parameter und für die beiden Behandlungsgruppen auf dem 0,05-Niveau.

4. ERGEBNISSE

4. 1. Beschreibung des Kollektivs

Die klinische Prüfung wurde in der Zeit von Januar bis Dezember 1976 durchgeführt. In die Untersuchung wurden 30 Patienten aufgenommen. 4 Patienten mußten wegen Nichteinnahme der Medikamente wieder aus der Untersuchung genommen werden.

4. 1. 1. Alter und Geschlecht

Ausgewertet wurden 26 Patienten (14 Frauen, 12 Männer) im Alter von 57 bis 80 Jahren, Median 71,5 Jahre. (Einzelheiten siehe Anhang Seite 3)

4. 1. 2. Angaben zur Herzinsuffizienz

Bei allen Patienten handelte es sich - gemäß der im Anhang Seite 1 genannten Kriterien - um eine chronische Herzinsuffizienz. Die Herzinsuffizienz bestand vorwiegend länger als 1 Jahr.

Zu Beginn der klinischen Prüfung hatten alle Patienten ein peripheres Ödem. Die cardialen Insuffizienzzeichen entsprachen vorwiegend dem mäßigen Schweregrad. Abgesehen von 3 Fällen beruhte die Herzinsuffizienz auf einer Koronarsklerose. (siehe Anhang S. 5)

4. 1. 3. Medikation

Digitalis

Bereits vor Eintritt in die klinische Prüfung bekamen Digitalis insgesamt 21 Patienten
davon

10 Patienten/Behandlungsgruppe Piretanid

11 Patienten/Behandlungsgruppe Furosemid.

Bei Aufnahme in die klinische Prüfung wurden je Behandlungsgruppe 2 Patienten neu auf Digitalis eingestellt.

Bei 7 Patienten, davon

3 Patienten/Behandlungsgruppe Piretanid

4 Patienten/Behandlungsgruppe Furosemid

wurde das bisherige Digitalispräparat durch Lanitop (β -Methyl-Digoxin) ersetzt.

Während der klinischen Prüfung (Tag -3 bis Tag 10) bekamen
- bis auf Pat. 1 (Behandlungsgruppe Furosemid) - alle Patienten

eine Erhaltungsdosis von 2 Tabletten Lanitop ($\dot{a}$ 0,1 mg).
Pat. 1 erhielt bis Tag 5 Lanitop 3 Tabletten täglich ($\dot{a}$ 0,1 mg),
danach abwechselnd 0,2 mg/0,3 mg pro Tag.

Diuretika

Vor Eintritt in die klinische Prüfung erhielten 8 Patienten ein
Diuretikum, davon

6 Patienten/Behandlungsgruppe Piretanid

2 Patienten/Behandlungsgruppe Furosemid.

Vor Aufnahme in die klinische Prüfung wurde diese Therapie abgesetzt.

Sonstige Medikation

Die Medikation während der klinischen Prüfung (außer Digitalis)
ist dem Anhang S. 6 zu entnehmen (Hauptgruppen der Roten Liste 1976).

4. 1. 4. Flüssigkeitszufuhr

Die Flüssigkeitszufuhr betrug 1500 ml/Tag, zusätzlich zum Wasser-
gehalt der Mahlzeiten.

Die tägliche Menge an Mineralwasser wurde in 3 Portionen zu 500 ml
verabreicht (8.00 - 12.00; 12.00 - 18.00, 18.00 - 8.00).

4. 2. Diuretische Wirksamkeit

4. 2. 1. Diurese

Unter Placebo (Tag -1) lag die mittlere Ausscheidungsrate
(Mediane) etwa zwischen 115 und 65 ml/2 h. Sie zeigte im Laufe
des Tages eine abnehmende Tendenz.

An den beiden Verumtagen 1 und 8 traten eine anfangs stärkere

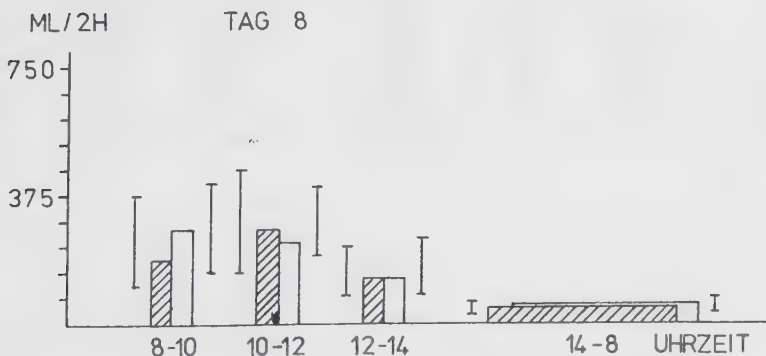
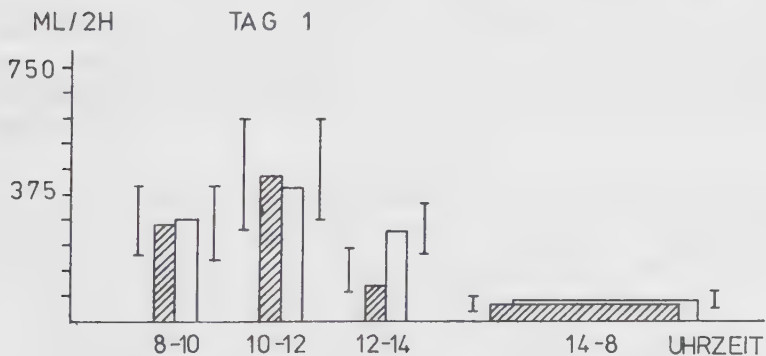
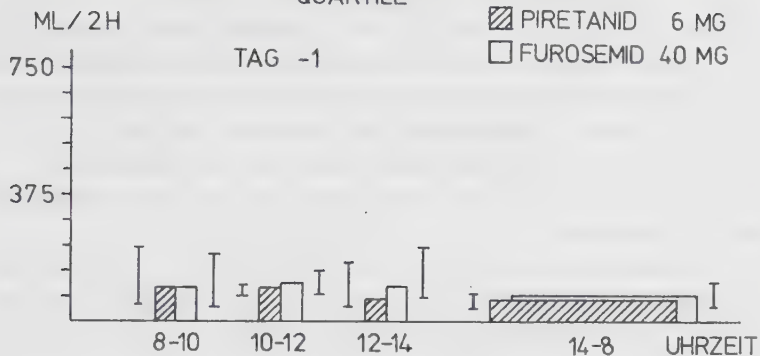
Diurese und eine stärkere Streuung der Einzelwerte (Vergrößerung des Abstandes zwischen 75%- und 25%-Quantil) im Vergleich zu Placebo auf.

Am Tag 1 zeigte die Diurese ihr Maximum in der zweiten Fraktion (2 - 4 Std. nach Medikation). Die Mediane stiegen von etwa 300 ml/2 h auf etwa 400 ml/2 h an und sanken dann ab, in der vierten Fraktion (6 - 24 Std. nach Medikation) unter die Werte des Placebotages.

Am Tag 8 gab es kein deutlich ausgeprägtes Maximum mehr. Die Wirkung war in den ersten beiden Fraktionen in der Größenordnung um $\frac{1}{3}$ schwächer als am 1. Tag, aber stärker als unter Placebo.

ABB. 1 DIURESE (4 FRAKTIONEN)

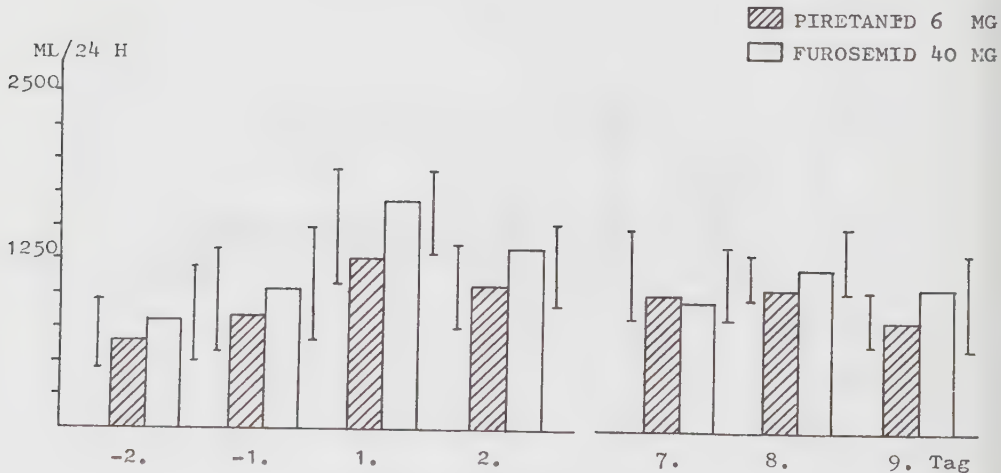
QUARTILE



Die 24-Std. Urinausscheidung war am Tag 1 gegenüber den Placebotagen erhöht und nahm in den nächstfolgenden Tagen langsam ab (Abb 2), blieb jedoch stärker ausgeprägt als an den Placebotagen, wenn man jeweils die Tage mit fraktionierter Sammlung und die Tage der 24-Stunden Urinsammlung miteinander vergleicht.

Mit dem Wilcoxon-Test ließen sich keine Unterschiede zwischen den Präparaten nachweisen.

ABB. 2 DIURESE (24H-URIN)
QUARTILE



4. 2. 2. Natriumausscheidung

Eine Beurteilung ergibt bei der fraktionierten Sammlung für Natrium ein ähnliches Bild wie für die Diurese.

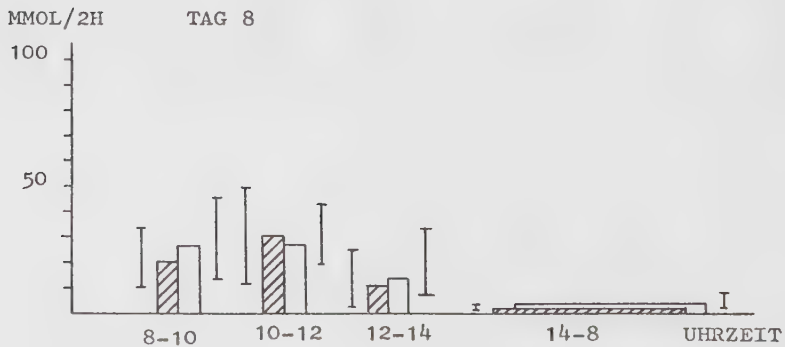
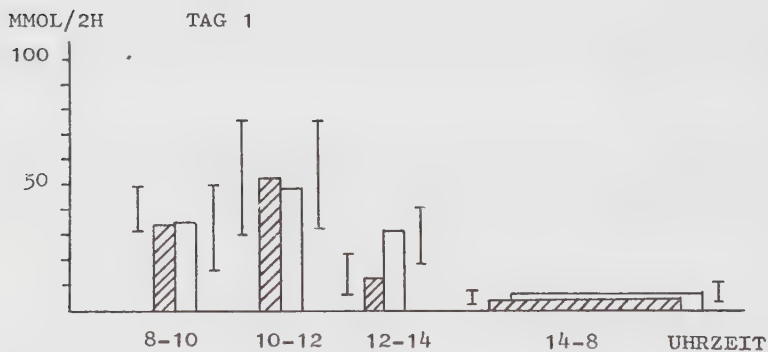
Unter Placebo lag die Ausscheidungsrate den Tag über etwa bei 10 mmol/2 h (Abb.3).

An den beiden Verumtagen 1 und 8 traten eine anfangs stärkere Natrium-Ausscheidung und eine stärkere Streuung der Einzelwerte (Vergrößerung des Abstandes zwischen 75%- und 25%-Quantil) auf.

Am Tag 1 zeigte sich das Maximum in der zweiten Fraktion. Die Mediane stiegen von etwa 35 mmol/2 h auf etwa 50 mmol/2 h an und sanken in der vierten Fraktion unter die Werte des Placebo-tages.

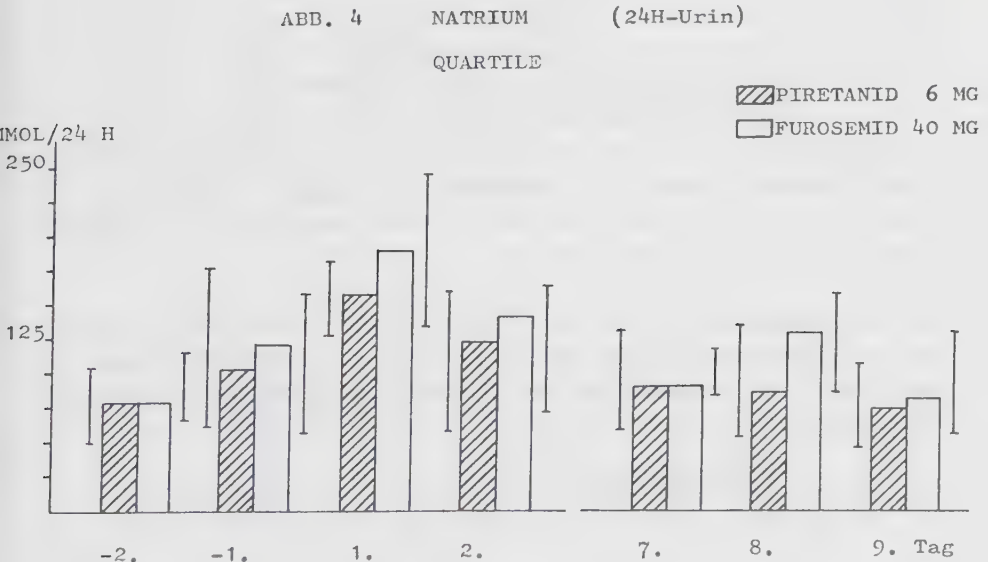
Am Tag 8 gab es kein deutlich ausgeprägtes Maximum mehr. Die Wirkung war in den ersten beiden Fraktionen in der Größenordnung um 1/3 schwächer als am 1. Tag, aber stärker als unter Placebo.

ABB. 3 NATRIUM (4 FRAKTIONEN)
QUARTILE



Im 24h-Urin trat nur am 1. Verumtag eine deutlich höhere Natriumausscheidung auf (Abb.4). Am Tag 2 lag die Ausscheidung noch über der von Tag -2 (beide Tage mit 24h-Urin). Der höhere Median unter Furosemid Am Tag 8 fällt auf, dabei ist aber zu beachten, daß der zugehörige Schwankungsbereich zwischen dem 25%- und dem 75%-Quantil im Schwankungsbereich des Placebotages -1 lag. Sonst lag die Ausscheidung in der gleichen Größenordnung wie an den Placebotagen.

Beim Wilcoxon-Test ließen sich keine Unterschiede zwischen den Präparaten nachweisen.



4. 2. 3. Kaliumausscheidung

Unter Placebo schwankte die mittlere Ausscheidungsrate (Mediane) in den ersten 3 Fraktionen um 4 mmol/2 h in der Piretanid-Gruppe und zwischen 5 und 7 mmol/2 h in der Furosemid-Gruppe und sank dann in der vierten Fraktion auf etwa 3 mmol/2 h ab (Abb.5).

An beiden Verumtagen (1 und 8) kam es in den 4 ersten Stunden nach Medikation in beiden Behandlungsgruppen zu einer mäßig erhöhten Kaliumausscheidung. Sie sank dann ab und unterschritt in der vierten Fraktion die Werte des Placebotages.

Bei der pro Tag ausgeschiedenen Kaliummenge (Abb.6) lagen die Schwankungsbereiche zwischen dem 25%- und dem 75%-Quantil an allen Tagen in der gleichen Größenordnung. Eine Präparatwirkung ist nicht zu erkennen.

Es fällt auf, daß an den Tagen -1, 1 und 8 die Mediane für die einzelnen Fraktionen unter Piretanid tiefer lagen als die Mediane unter Furosemid. Für die Tagesausscheidung gilt dies ebenfalls mit Ausnahme von Tag 7. Ein Blick auf die Serum-Kaliumspiegel zeigt, daß dort alle Quartile unter Piretanid zu Beginn wie zu Ende der Behandlung tiefer lagen als die entsprechenden Quartile unter Furosemid. Unter der Behandlung mit Piretanid kam es zu einer signifikanten Änderung des Serum-Kaliumspiegels, der Median sank um 0,2 mval/l (vgl. Abschnitt 4. 4. 1.).

Da die genannten Unterschiede in der Kaliumausscheidung zwischen beiden Präparaten bereits an den Placebotagen bestanden, kann nicht auf eine unterschiedliche Wirkung hinsichtlich der Kaliumausscheidung geschlossen werden.

ABB. 5 KALIUM (4 FRAKTIONEN)

QUARTILE

TAG -1

▨ PIRETANID 6 MG

□ FUROSEMID 40 MG

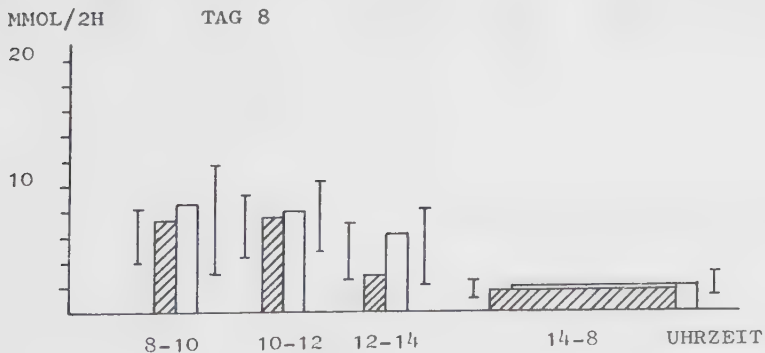
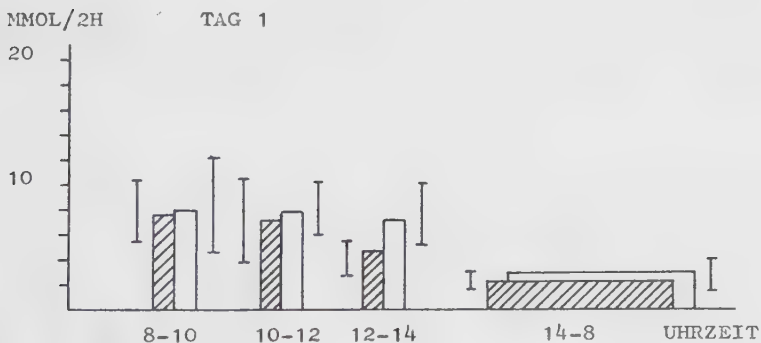
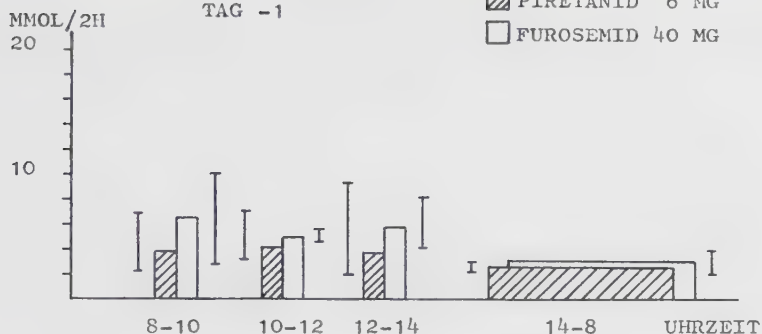
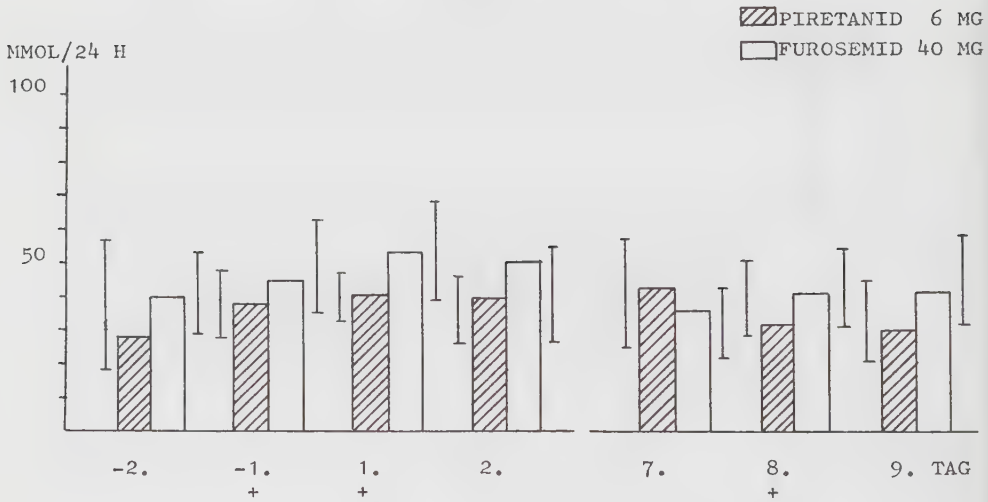


ABB. 6 KALIUM (24H-URIN)
QUARTILE



+ fraktionierte Urinsammlung

4. 2. 4. Chloridausscheidung

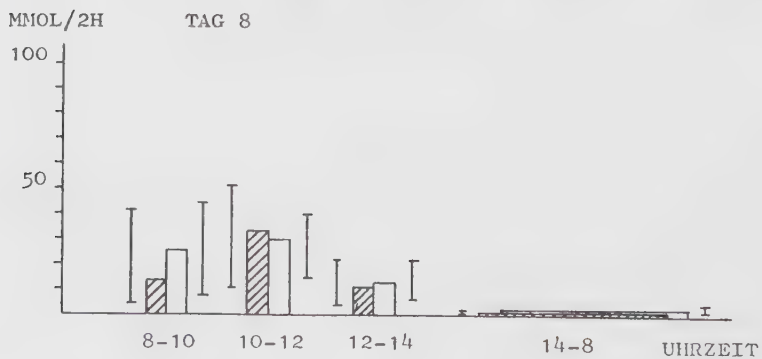
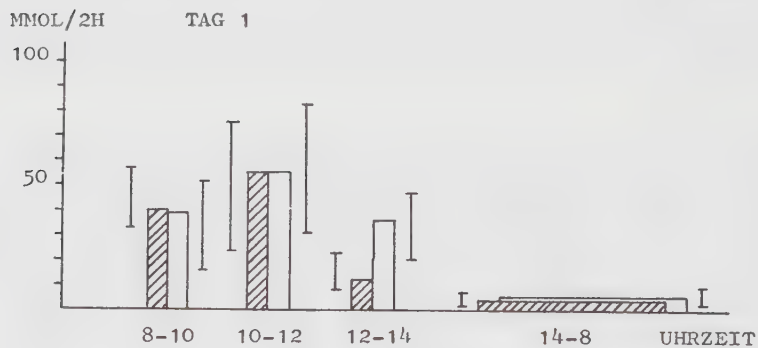
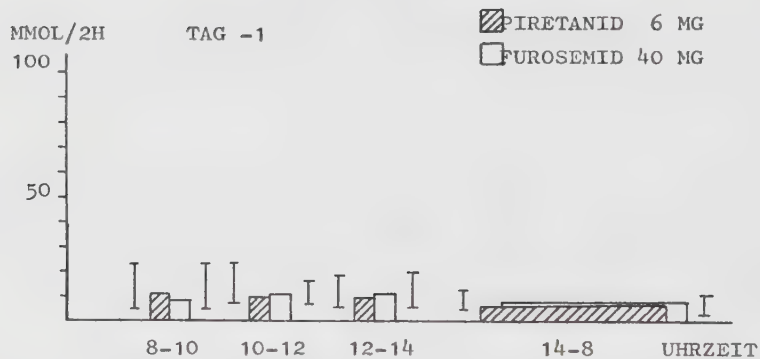
Bei Chlorid zeigte sich ein ähnlicher Verlauf der Ausscheidung wie beim Natrium, und zwar sowohl bei der fraktionierten Sammlung als auch beim 24h-Urin.

Unter Placebo lag die mittlere Ausscheidungsrate (Mediane) den Tag über bei etwa 10 mmol/2 h (Abb. 7). An den beiden Verumtagen 1 und 8 traten eine anfangs stärkere Chloridausscheidung und eine stärkere Streuung der Einzelwerte (Vergrößerung des Abstandes zwischen 75%- und 25%-Quantil) auf.

Am Tag 1 zeigte sich das Maximum in der zweiten Fraktion. Die Mediane stiegen von etwa 40 mmol/2 h auf etwa 55 mmol/2 h an und sanken in der vierten Fraktion deutlich unter die Werte des Placebotages.

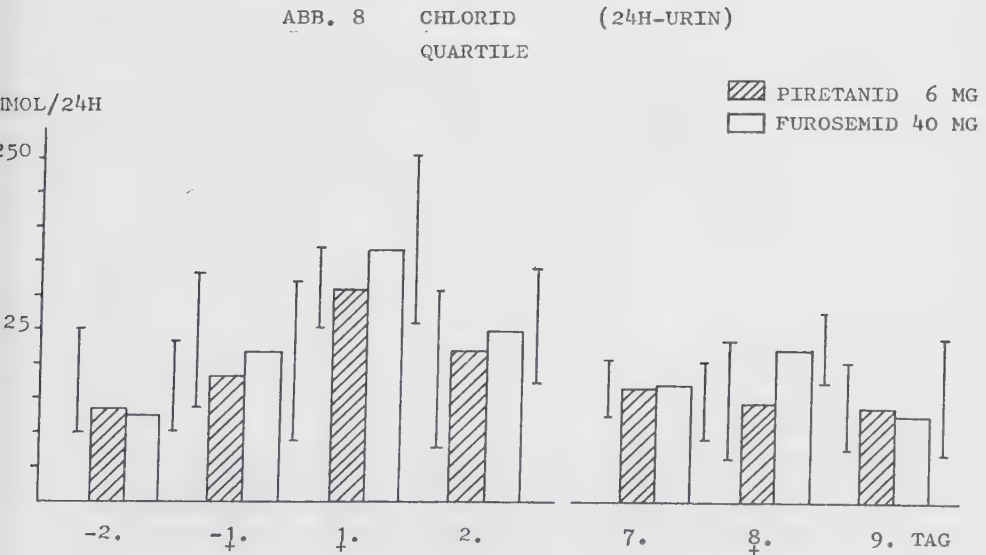
Am Tag 8 war der Anstieg von der ersten zur zweiten Fraktion weniger deutlich ausgeprägt. Am 8. Tag war die Ausscheidung geringer als am 1. Tag, aber stärker als unter Placebo.

ABB. 7 CHLORID (4 FRAKTIONEN)
QUARTILE



Im 24h-Urin trat nur am 1. Verumtag eine deutlich höhere Chloridausscheidung auf (Abb.). Am Tag 2 lag die Ausscheidung noch über der von Tag -2 (beide Tage mit 24h-Urin). Der höhere Median unter Furosemid am Tag 8 fällt auf. Dabei ist aber zu beachten, daß der zugehörige Schwankungsbereich zwischen dem 25%- und dem 75%-Quantil im Schwankungsbereich des Placebotages -1 lag. Sonst lag die Ausscheidung in der gleichen Größenordnung wie an den Placebotagen.

Beim Wilcoxon-Test ließen sich keine Unterschiede zwischen den Präparaten nachweisen.



+ fraktionierte Urinsammlung

4. 2. 5. Na/K Quotient

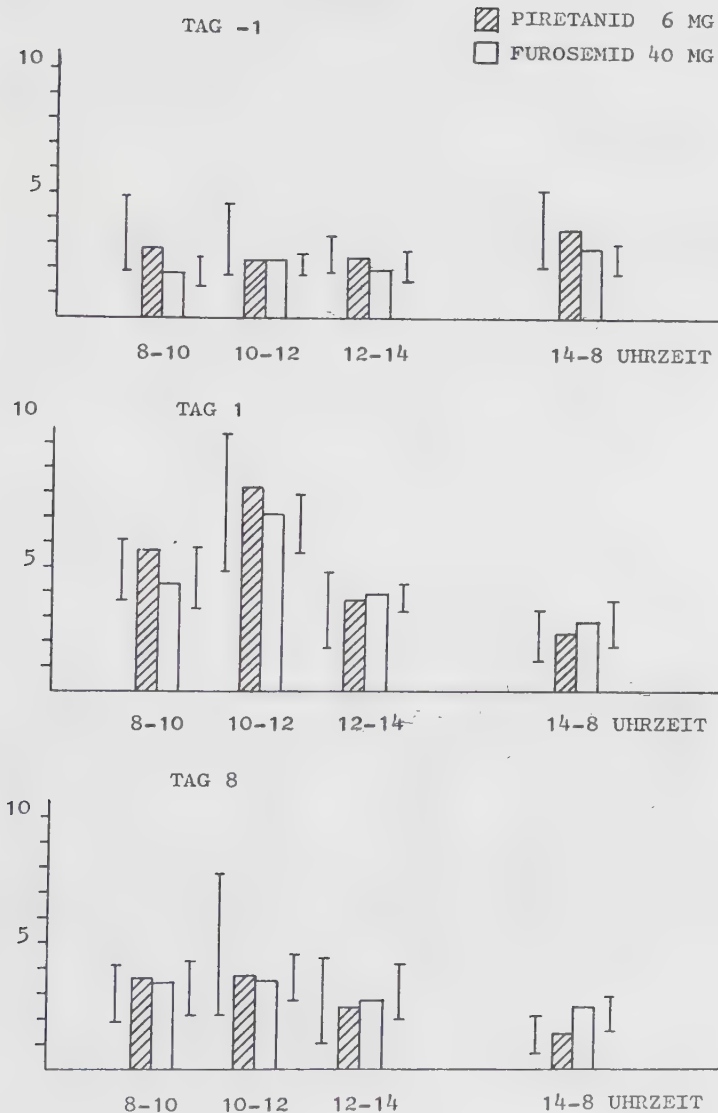
Unter Placebo schwankte der Quotient in den ersten 3 Fraktionen im Mittel etwa zwischen 2 und 3 und lag in der vierten Fraktion etwa eine Einheit höher (Abb.9)^x.

Am Tag 1 erhöht sich der Quotient in den ersten 3 Fraktionen, das Maximum (Mediane 8 und 7) wurde in der zweiten Fraktion erreicht. In der vierten Fraktion sanken die Werte unter Piretanid unter die des Placebotages.

Am Tag 8 war der Quotient in den ersten 3 Fraktionen nur unwesentlich erhöht, in der vierten Fraktion wurden die Werte des Placebotages unterschritten.

^xDie Zeichnungen für die fraktionierte Sammlung unterscheiden sich bei den Quotienten (Abb.9 und 10) von den übrigen. In der vierten Fraktion wurde hier der Median als schmale Säule wie bei den übrigen Fraktionen dargestellt, da die Quotienten nicht wie die Mengen auf Werte für 2h-Intervalle umgerechnet werden.

ABB. 9 NA / K (4 FRAKTIONEN)
QUARTILE

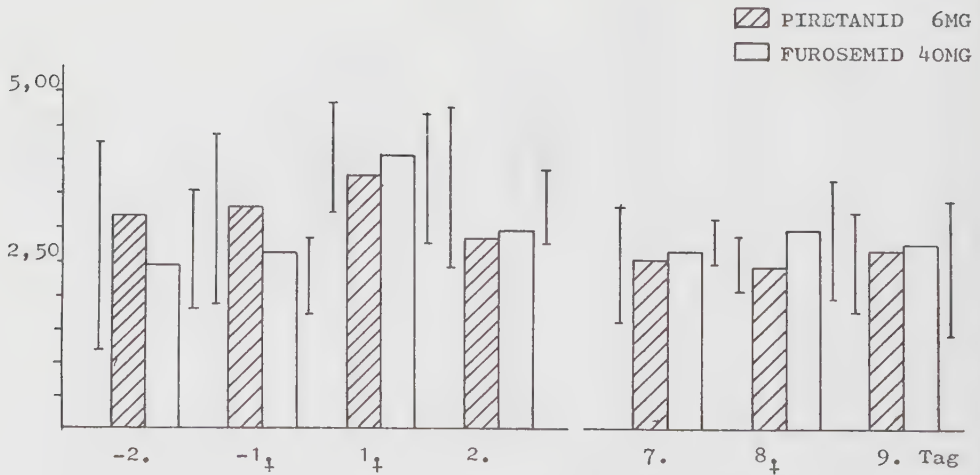


Im 24h-Urin schwankte das Na/K-Verhältnis mit Ausnahme von Tag 1 etwa zwischen 2,5 und 3,3. Hier drückt sich das große Gewicht der 18 Stunden der 4. Fraktion gegenüber den 6 Stunden der übrigen Fraktionen aus.

Am Tag 1 deutete sich eine etwas stärkere Natriumausscheidung gegenüber Kalium an.

Beim Wilcoxon-Test ließen sich keine Präparatunterschiede nachweisen.

ABB. 10 NA / K (24H-URIN)
QUARTILE



⁺ fraktionierte Urinsammlung

4. 3. Klinische Wirksamkeit

4. 3. 1. Körpergewicht

Bei allen Patienten wurde nach der Behandlung eine Gewichtsabnahme festgestellt. Die mittlere Abnahme (Median) betrug in beiden Behandlungsgruppen 1,5 kg.

4. 3. 2. Blutdruck und Pulsfrequenz

Beide Parameter wurden täglich vor der Medikation gemessen. Der Blutdruck wurde liegend und im Stehen ermittelt, die Pulsfrequenz nur liegend.

Der Einfluß der diuretischen Therapie - getrennt nach Behandlungsgruppen - wird im Folgenden dargestellt.

Blutdruck

Blutdruckmessung im Liegen

Behandlungsgruppe:Piretanid

6 Patienten zeigten am Tag 1, 5 davon auch am Tag 9, unauffällige Werte (systolisch 110 - 140 mm Hg, diastolisch 70 - 95 mm Hg). Bei 14 m (erosive blutende Gastritis) sank der Blutdruck von 140/95 auf 140/60 mm Hg.

6 Patienten zeigten am Tag 1 erhöhte Werte (systolisch >140 mm Hg oder diastolisch >95 mm Hg). Bei 5 von ihnen sank der systolische Blutdruck um 20 - 40 mm Hg, der diastolische um 10 - 45 mm Hg; davon zeigte 5 w (Diabetes mellitus) am Tag 9 nur 55 mm Hg diastolisch, aber an allen übrigen Verumtagen ≥ 70 mm Hg. Ein Patient 16 w (Diabetes mellitus) blieb mit 190/100 bzw. 200/90 mm Hg praktisch unverändert.

Behandlungsgruppe: Furosemid

4 Patienten zeigten am Tag 1 wie auch am Tag 9 unauffällige Werte (systolisch 120 - 140, diastolisch 80 - 95 mm Hg). Bei Patient 17 m (toxisch-nutritiver Leberschaden) stieg der Blutdruck von 120/60 auf 140/90 mm Hg.

9 Patienten zeigten am Tag 1 erhöhte Werte (systolisch >140 mm Hg oder diastolisch >95 mm Hg). Bei 6 von ihnen sank der systolische Blutdruck um 10 - 40 mm Hg, der diastolische bis zu 25 mm Hg; davon zeigte 7 m (Anaemia perniciosa, Pyelonephritis) am Tag 9 nur 40 mm Hg diastolisch, aber an allen übrigen Verumtagen 60 - 80 mm Hg. Die übrigen 3 Patienten (2 m, 4 w, 9 w) zeigten keine Besserung.

Blutdruckmessung im Stehen

Behandlungsgruppe: Piretanid

7 Patienten zeigten am Tag 1, 5 davon auch am Tag 9, unauffällige Werte (systolisch 110 - 140 mm Hg, diastolisch 70 - 95 mm Hg). Bei 3 w (Stauungs-Bronchopneumonie) sank der Blutdruck von 120/70 auf 100/60; bei 22 w (Diabetes mellitus, Hyperurikämie, Steatosis hepatis) von 130/90 auf 90/60 mm Hg.

5 Patienten zeigten am Tag 1 erhöhte Werte (systolisch >140 mm Hg oder diastolisch >95 mm Hg). Bei 3 von ihnen sank der systolische Blutdruck um 20 - 60 mm Hg, der diastolische um 5 - 40 mm Hg. Patient 5 w (Diabetes mellitus, Cholelithiasis) änderte seinen Blutdruck von 170/100 auf 185/70 und Patient 8 w (Diabetes mellitus) von 155/80 auf 125/90 mm Hg.

Am Tag 1 schwankte der systolische Blutdruck vom Liegen zum Stehen bei 11 Patienten in beiden Richtungen bis zu 30 mm Hg. Bei einem Patienten 11 w blieb er unverändert.

Der diastolische Blutdruck blieb bei 9 Patienten unverändert oder stieg bis zu 15 mm Hg an. Bei 3 Patienten:

- 11 w (Mitralvitium, Koronarsklerose)
- 14 m (erosive blutende Gastritis, Stomatitis hepatis, Gicht, Koronarsklerose)
- 18 m (essentielle Hypertonie mit Nierenbeteiligung, Diabetes mellitus, Atherosklerose)

sank er um 10 mm Hg bzw. 20 mm Hg ab.

Am Tag 9 schwankte der systolische Blutdruck vom Liegen zum Stehen bei 9 Patienten in beiden Richtungen bis zu 30 mm Hg. Patient 5 w (essentielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Koronarsklerose) stieg um 35 mm Hg an; auf Patient 16 w wird weiter unten eingegangen und Patient 13 m blieb unverändert.

Der diastolische Blutdruck blieb bei 8 Patienten unverändert oder stieg bis zu 15 mm Hg an. Bei Patient 3 w (Koronarsklerose, Angina pectoris, Stauungs-Bronchopneumonie) und 28 w (Ulcus ventriculi, Pyelonephritis, Koronarsklerose) fiel er um 10 mm Hg, bei 16 m (s. u.) und 22 w (essentielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Steatosis hepatis, Hyperurikämie) um 20 mm Hg.

Bei Patient 16 w (essentielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Koronarsklerose, Angina pectoris), behandelt mit Pindolol, Reserpin und Dihydralazin, fiel von 200/90 im Liegen auf 140/70 mm Hg im Stehen.

Behandlungsgruppe: Furosemid

10 Patienten zeigten am Tag 1, 6 davon auch am Tag 9, unauffällige Werte (systolisch 110 - 140 mm Hg, diastolisch 70 - 95 mm Hg. Bei 15 m (Diabetes mellitus, allgemeine Gefäßsklerose) sank der Blutdruck von 125/80 auf 95/60 mm Hg.

Bei 3 Patienten:

4 w (essentielle Hypertonie, Myokard-
infarkt, Koronarsklerose, Angina
pectoris, Hyperurikämie)

9 w (essentielle Hypertonie, Diabetes
mellitus, Koronarsklerose, Athero-
sklerose)

12 m (Herzinfarkt, Koronarsklerose, Angi-
na pectoris, Diabetes mellitus)

stieg der Blutdruck an.

4 Patienten zeigten am Tag 1 erhöhte Werte (systolisch >140 mm Hg oder diastolisch >95 mm Hg). Bei 3 von ihnen waren die Werte am Tag 9 unauffällig; Patient 20 w blieb unverändert.

Die Ausgangswerte der Furosemidgruppe zeigten beim Wechsel vom Liegen zum Stehen ein anderes Verhalten als die Piretanid-Gruppe.

Der systolische Blutdruck fiel bei der Mehrzahl der Patienten, Schwankungsbereich: Anstieg um 5, Abfall bis 20 mm Hg.

Der diastolische Blutdruck fiel bei 6 Patienten bis zu 15 mm Hg, bei 6 blieb er unverändert, bei den übrigen 2 stieg er um 5 bzw. 20 mm Hg an.

Am Tag 9 zeigte dieses Kollektiv ein ähnliches Verhalten wie am Tag 1.

Pulsfrequenz

Behandlungsgruppe: Piretanid

Anstieg	- bei 5 Patienten (2 - 12 Schläge/Min.)
Abnahme	- bei 7 Patienten (4 - 16 Schläge/Min.)

Behandlungsgruppe: Furosemid

Anstieg	- bei 7 Patienten (2 - 20 Schläge/Min.)
Abnahme	- bei 5 Patienten (4 - 12 Schläge/Min.)
unverändert	- bei 2 Patienten

In beiden Behandlungsgruppen kam es im Mittel (Median) zu keinen bedeutsamen Veränderungen.

4. 3. 3. Beurteilung der Herzinsuffizienz

Bei allen Patienten konnte nach der Behandlung eine Besserung des Krankheitsbildes festgestellt werden. Zu Beginn der Studie hatten die Patienten in beiden Behandlungsgruppen im Durchschnitt 6 - 7 Symptome/Patient; unter Behandlung sank die Anzahl der Symptome auf durchschnittlich 1 - 2/Patient.

Unter Piretanid wurden während der klinischen Prüfung 11 von 12 Patienten ödemfrei; unter Furosemid 12 von 14 Patienten.

4. 3. 4. Sonstige Pathologische Befunde

Die Kontrollen der Herzbefunde sowie der Lungen- und Leberstauung zeigten nach Abschluß der Prüfung eine deutliche Besserung. Nach Piretanid sank die Anzahl der Symptome ungefähr auf ein Drittel, nach Furosemid auf die Hälfte.

4. 4. Verträglichkeit

Zur Bewertung der Verträglichkeit dienten der Vergleich der Laborergebnisse vor und nach der klinischen Prüfung und die Angaben zur allgemeinen Verträglichkeit.

4. 4. 1. Labor-Parameter

Die untersuchten Parameter sind im Anhang Seite 7 aufgeführt. Gleichzeitig wird dort angegeben, ob sich Unterschiede mit dem Wilcoxon-Test nachweisen ließen.

Für das Differentialblutbild und für den Urinstatus wurde kein Wilcoxon-Test durchgeführt.

Biochemische Parameter im Blut

Mit dem Wilcoxon-Test ließen sich nur bei zwei der untersuchten Parameter zeitliche Veränderungen nachweisen, und zwar nur in der Piretanid-Gruppe. Die Mediane dieser Parameter sind unten aufgeführt, zum besseren Vergleich auch für die Furosemid-Gruppe. Unter Piretanid sank der Kaliumspiegel. Harnstoff-N stieg an, der Median lag am Ende außerhalb des Normalbereiches.

Mediane

Parameter	Behandlung	T e r m i n	
		Anfang	Ende
Kalium (mval/l)	Piretanid	3,83	3,62
	Furosemid	4,15	4,13 ns
Harnstoff-N (mg/100 ml)	Piretanid	17,1	24,5
	Furosemid	19,4	21,0 ns

4. 4. 1. 1. Kalium

Normalwerte: 3,8 - 5,5 mval/l (Bestimmungsmethode: Eppendorf
Flammenphotometer)

Behandlungsgruppe: Piretanid

Bei 8 Patienten lagen bereits die Ausgangswerte sehr niedrig
($< 4,0$ mval/l).

Nach der Behandlung kam es zur Abnahme der Kaliumwerte bei
insgesamt 8 Patienten, davon lagen 6 Patienten unterhalb
des Normalbereiches:

- 3 w (Stauungs-Bronchopneumonie)
- 5 w (Diabetes mellitus)
- 6 m (Diabetes mellitus)
- 14 m (erosive blutende Gastritis, Gicht)
- 18 m (Diabetes mellitus, Hypertonie)
- 22 w (Diabetes mellitus)

Von den 7 Diabetikern dieses Teilkollektivs zeigten 5 einen
Abfall, davon verblieb einer im Normalbereich, in den übrigen
2 Fällen kam es zu einem geringfügigen Anstieg bzw. zu keinen
Veränderungen.

Behandlungsgruppe: Furosemid

Die Ausgangswerte lagen bei allen Patienten im Normalbereich
und davon nur 5 Fälle unterhalb $4,0$ mval/l.

Nach der Behandlung kam es zur Abnahme der Kaliumwerte bei
9 Patienten.

Von den 7 Diabetikern dieses Teilkollektivs zeigten 6 einen
Abfall, davon gerieten 3 Patienten (g w, 21 m, 24 w) unter-
halb des Normalbereiches. In einem Fall kam es zu einem An-
stieg (1 m).

Zusammenfassung

Serum-Kalium fiel bei der Mehrzahl der Patienten in beiden Gruppen ab. Dieser Abfall kann nicht allein dem Diabetes mellitus angelastet werden, der bei der Hälfte der Patienten vorlag. Er war nur in der Piretanid-Gruppe signifikant.

4. 4. 1. 2. Harnstoff-N

Normalwerte: bis 24,0 mg/100 ml (Methode: Boehringer Mannheim)

Behandlungsgruppe: Piretanid

Pathologische Ausgangswerte hatten 2 Patienten:

- 3 w (Stauungs-Bronchopneumonie)
- 18 m (Diabetes mellitus, Hypertonie mit
Nierenbeteiligung, Retentio urinae).

Die Kontrollwerte nach der Behandlung stiegen noch weiter an.

Nach der Behandlung wurde bei 7 weiteren Patienten ebenfalls ein Anstieg registriert, davon überschritten 4 Patienten die obere Grenze des Normalbereiches:

- 5 w (Diabetes mellitus, Cholelithiasis)
- 19 w (Hyperlipidaemie, Kardiosklerose)
- 22 w (Diabetes mellitus, Steatosis hepatis,
Hyperurikaemie)
- 28 w (Pyelonephritis, Ulcus ventriculi)

Behandlungsgruppe: Furosemid

Deutlich erhöhten Ausgangswert hatte Patient 15 m (Diabetes mellitus). Der Kontrollwert nach der Behandlung war bedeutend niedriger, doch immer noch oberhalb des Normalbereiches.

Nach der Behandlung wurde bei 10 weiteren Patienten ein Anstieg vermerkt, davon überschritten 4 Patienten die obere Grenze des Normalbereiches:

- 7 m (Pyelonephritis, Anaemia perniciosa)
- 23 m (Pneumonie)
- 25 w (Harnwegsinfekt)
- 27 w (Koronarsklerose, Angina pectoris)

Zusammenfassung

In beiden Gruppen kam es zu einem Anstieg im Harnstoff-N, der jedoch nur in der Piretanid-Gruppe signifikant war.

Die Mediane stiegen unter Piretanid von 17,1 auf 24,5 mg/100 ml, unter Furosemid von 19,4 auf 21,0 mg/100 ml.

4. 4. 2. Allgemeine Verträglichkeit

Nebenwirkungen, die während der Prüfung auftraten, wurden bei 4 Patienten beobachtet. In 2 Fällen (Pat. 22 und 15) waren die Nebenwirkungen nicht präparatbedingt.

Behandlung	Pat. Nr.	N e b e n w i r k u n g	Dauer (Prüftage)
Piretanid	3	Hautallergie mit pityriasiformer Schuppung, Juckreiz, erhebliche Conjunctivitis	3 - 6
	5	Conjunctivitis	1 - 4
	22	Neigung zu orthostatischer Kreislaufdysregulation	4 - 9
Furosemid	15	Hypoglykämie	4 - 7

Bei Patient 22 wurde das Antihypertensivum abgesetzt, bei den übrigen Patienten wurden die Nebenwirkungen medikamentös behandelt. Wechselwirkungen mit der Begleitmedikation wurden nicht beobachtet.

5.

DISKUSSION

Bis vor 35 Jahren waren nur zwei brauchbare Stoffklassen mit diuretischer Wirkung bekannt: die Xanthin-Derivate und die organischen Quecksilberverbindungen. Beide haben heute kaum mehr klinische Bedeutung. Den organ. Quecksilberverbindungen chemisch nahe verwandt ist die von Schultz et al. (5) (1962) aufgefundene Etacrynsäure. Auffallend an dieser Verbindung war die große "Leistungsreserve", wofür die englische Bezeichnung "high ceiling activity" steht. Erst mit der Entdeckung der diuretischen Wirkung der Sulfonamide haben sich unsere Kenntnisse um neue Diuretika sprunghaft vermehrt.

Krebs (2,3) konnte zeigen, daß eine unsubstituierte Sulfonamid-Gruppe für die diuretische Wirkung essentiell ist. Schwartz (6) bestätigte durch seine Prüfung von Sulfanilamid diese Ergebnisse. Roblin und Clapp (7) synthetisierten zahlreiche weitere Sulfonamide mit weit besserer diuretischer Wirkung. Unter ihnen war auch Acetazolamid, das 1953 in die Therapie eingeführt wurde, heute aber nur noch eine untergeordnete Bedeutung hat.

Ein wesentlicher Nachteil, der bis dahin bekannten Diuretika war die Ausscheidung von NaHCO_3 , was zur Acidose führte. Bei der Suche nach weiteren Sulfonamiden, die auch die NaCl -Ausscheidung signifikant erhöhen, gelang dem Arbeitskreis von Novello (4) bei Merck (USA) ein entscheidender Durchbruch. Er dehnte die Untersuchungen auf Clofenamid aus, was die Chloridausscheidung 5 - 10mal stärker förderte als die Bikarbonatausscheidung. Als Stammsubstanz der modernen Sulfonamid-Diuretika

kann das selbst wirkungslose o-Chlorbenzolsulfonamid angesehen werden. Aus ihm wurden schließlich zwei diuretisch wirksame Verbindungstypen entwickelt:

1. Aminosulfonyltyp; das bekannteste Präparat des Sulfonyltyps ist das von Horstmann et al. (1) entwickelte Mefrusid. Eine entscheidende Verbesserung gelang Novello u. Sprague (4) durch die Entdeckung des Chlorothiazids, welches wiederum von De Stevens et al. (8,9) zum Hydrochlorothiazid weiter entwickelt wurde.
2. Aminocarbonyltyp; hier sind an Verbindungen zu nennen Quinethazon und Metolazon. Einziges Präparat mit einer freien Carboxyl-Gruppe ist das Furosemid, das von Sturm et al. (14) 1966 aufgefunden wurde und dessen Amino-Funktion zusätzlich durch einen Furfurylrest substituiert ist. Furosemid besitzt eine "high ceiling activity". Diese vom Thiacidtyp abweichende Eigenschaft läßt vermuten, daß die Verwandtschaft zu den übrigen Aminocarbonylverbindungen nur formaler Natur ist.

Auf Grund der Untersuchungen von Feit et al. (13) erscheint es sinnvoller, Furosemid zur Gruppe der diuretisch wirksamen Aminocarbonsäuren zu stellen. Bis 1971 galt nach Arbeiten von De Stevens (8) als notwendiges Strukturmerkmal zur Erzielung saluretischer Aktivität bei Sulfonamiden die vicinale Stellung eines Chloratoms und einer Sulfonamid-Gruppe. Durch Abwandlung von Furosemid konnte Feit (10) 1971 aber zeigen, daß das Chloratom sehr wohl durch eine Phenoxy-Gruppe oder ähnliche Reste ersetzt werden kann, was sogar zu einer Wirkungssteigerung führt. Durch weitere Abwandlung entstand das Bumetanid, bei dem die Aminogruppe die m-Stellung zur Carboxyl-Funktion einnimmt. Østergaard et al. (15) konnten eine ca. 40mal stärkere Wirkung des Bumetanids zum Furosemid zeigen bei ähnlichen Eigenschaften.

Wegen seiner guten Verträglichkeit und Steuerbarkeit hat sich das Furosemid seit Einführung in die Therapie als eines der Standarddiuretika erwiesen, mit denen Neuentwicklungen oft verglichen werden. Die bei Hyperkaliaemie vorteilhafte kaliuretische Eigenschaft des Furosemids kann sich jedoch recht nachteilig auswirken bei digitalisierten Patienten (17) mit kardialen Ödemen wegen der Inkompatibilität einer Hypokaliaemie mit Digitalis.

Das Bestreben bei Neuentwicklungen von Diuretika liegt also in einer Verbesserung der diuretischen Wirkung, der Steuerbarkeit und einer Verminderung der K^+ -Ausscheidung bei guter Verträglichkeit.

Furosemid und Piretanid gehören zu den Schleifendiuretika (Angriffspunkt ist die gesamte Henle'sche Schleife), wobei beide Praeparate einen raschen Wirkungseintritt erkennen lassen mit anschließender Reboundphase. Ein signifikanter quantitativer Unterschied zwischen den Substanzen ist nicht nachweisbar.

Auch das Diureseprofil läßt keine Unterschiede der beiden Pharmaka erkennen. Das relativ rasch auftretende Wirkungsmaximum nach 2 - 4 Stunden fällt ebenso schnell wieder ab und unterschreitet sogar den Placeboeffekt, wenngleich die Gesamt-Diurese in 24 h erhöht bleibt. Daraus resultiert für Furosemid und Piretanid eine gute Steuerbarkeit ohne praeparatespezifischen Unterschied.

Die Verträglichkeit der Praeparate ist insgesamt als sehr gut zu bezeichnen, da bei keiner der untersuchten Verbindungen nennenswerte Nebenwirkungen zu verzeichnen waren.

Lediglich die Elektrolytausscheidung zeigt unterschiedliches Verhalten bezüglich der K-Ionen. Bei der klinischen Untersuchung ergibt sich eine geringfügig vermehrte K^+ -Ausscheidung in der Piretanid-Gruppe gegenüber der Furosemid-Gruppe. In

Keinem Fall kam es zu einer bedrohlichen Hypokaliämie. Dieses Verhalten steht im Widerspruch zu Tierversuchen. So ist bei Hund und Ratte die K^+ -Ausscheidung unter Piretanid geringer als unter Furosemid. Die Na^+ - und Cl^- -Ausscheidung ist bei beiden Präparaten identisch sowohl im Tierversuch als auch im klinischen Test und entspricht dem Diureseprofil wie bei allen Saluretika.

Weitgehend quantitativ gleiche Ergebnisse konnten erzielt werden mit 6 mg Piretanid und 40 mg Furosemid in jeweils 24 h, so daß für die Äquipotenzdosen ein Faktor von knapp unter 7 anzunehmen ist.

Da Piretanid bei wesentlich geringerer Dosierung gegenüber Furosemid eine nahezu gleichwertige Diurese zustande bringt, erhebt sich die Frage in wie weit beim Piretanid eine größere Leistungsreserve zu erwarten ist. Besonders interessant erscheint diese Fragestellung bei Dialysepatienten mit Restdiurese, die mit maximalen Furosemiddosen nicht mehr gesteigert werden kann. Eine Klärung dieses Problems soll weiteren Arbeiten vorbehalten bleiben.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Piretanid ist ein "Schleifendiuretikum" mit raschem Wirkungseintritt und kurzer Wirkungsdauer.

Ziel der klinischen Prüfung war der Vergleich der Verträglichkeit und Wirksamkeit nach 9-tägiger oraler Verabreichung von Piretanid (1 x 6 mg/Tag) und Furosemid (1 x 40 mg/Tag) bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.

Die Prüfung erfolgte als interindividueller Vergleich in einer Doppelblindstudie mit randomisierter Zuordnung der Patienten in

2 Parallelgruppen.

Mit dem Tag der Aufnahme in die klinische Prüfung wurde 3 Tage Placebo gegeben. An den folgenden Verumtagen (1 - 9) erhielten die Patienten Piretanid bzw. Furosemid und zusätzlich eine adäquate Erhaltungsdosis Digitalis.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit dienten folgende Untersuchungen:

- a) Klinische Untersuchung und Überprüfung der Kriterien für chronische Herzinsuffizienz
- b) Fraktionierte - und 24-Stunden Urinsammlung mit Elektrolytbestimmung (K, Na, Cl)
- c) Körpergewicht, Pulsfrequenz, Blutdruck, Beurteilung des peripheren Ödems
- d) Laborparameter (Blutbild, biochemische Parameter im Serum und Urinstatus)
- e) Allgemeine Verträglichkeit

In die Studie wurden 26 Patienten (14 Frauen, 12 Männer) aufgenommen. Das Alter der Patienten lag zwischen 57 und 80 Jahren (Median 71,5).

Bis auf zwei Ausnahmen (schwere Herzinsuffizienz) hatten alle Patienten eine Herzinsuffizienz mäßigen Grades.

Als Ursache der Herzinsuffizienz überwog die Koronarsklerose. Die Herzinsuffizienz bestand vorwiegend länger als 1 Jahr.

Neben den üblichen Begleiterkrankungen (Koronarsklerose, Angina pectoris, essentielle Hypertonie, periphere und cerebrale

Gefäßstörungen) war Diabetes mellitus mit 7 Patienten je Behandlungsgruppe stark vertreten. Die notwendige Begleitmedikation war reichlich. Führend waren Kardiaka, gefolgt von Antibiotika, Expektorantia, Psychopharmaka und Koronarmittel.

In der Diurese und auch in der Elektrolytausscheidung ließen sich mit dem Wilcoxon-Test keine Unterschiede zwischen beiden Präparaten nachweisen.

Am Verumtag 1 kam es in den ersten zwei Fraktionen (0 - 2 und 2 - 4 Std. nach Medikation) zu einer verstärkten Diurese mit erhöhter Elektrolytausscheidung und zum Anstieg der Quotienten Na/K und $\text{Cl}/(\text{Na} + \text{K})$. Dabei wurde das Maximum der Diurese, der Natrium- und Chloridausscheidung und des Na/K Quotienten in der zweiten Fraktion erreicht (2 - 4 Std. nach der Medikation). Bei der Kaliumausscheidung und beim $\text{Cl}/(\text{Na} + \text{K})$ Quotienten gab es kein ausgeprägtes Maximum.

Nach 8-tägiger Behandlung gab es - mit Ausnahme der Chloridausscheidung - kein deutlich ausgeprägtes Maximum mehr.

In der vierten Fraktion (6 - 24 Std. nach Medikation) wurden an den Tagen 1 und 8 allgemein die Werte des Placebo-Tages unterschritten.

Die 24-Stunden Diurese war unter Verum am Tag 1 gegenüber den Placebotagen erhöht und nahm im Laufe der Behandlung ab. Die 24-Stunden Ausscheidung von Natrium und Chlorid zeigte ähnliches Verhalten. Die Na/K und $\text{Cl}/(\text{Na} + \text{K})$ Quotienten zeigten eine geringe Erhöhung nur am Verumtag 1.

Bei der Kaliumausscheidung lagen die Mediane in den einzelnen Fraktionen sowie im 24-Stunden Urin (ausgenommen Tag 7) nach Piretanid niedriger als die entsprechenden Mediane nach Furosemid.

In der Bewertung der klinischen Wirksamkeit gab es keine markanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Die Gewichtsabnahme betrug in beiden Gruppen 1,5 kg (Median). Die Pulsfrequenz zeigte keine klinisch relevanten Veränderungen. Der Blutdruck (Mediane) reagierte nur mit geringen Veränderungen.

Unter Piretanid	143/85→138/80 (liegend)
	130/83→123/70 (stehend)
Unter Furosemid:	150/85→140/80 (liegend)
	135/80→133/80 (stehend).

Ein Abfall der Blutdruckwerte (liegend) machte sich vorwiegend bemerkbar bei Patienten mit Ausgangswerten von >140 mm Hg systolisch bzw. >80 mm Hg diastolisch.

In der Beurteilung der Herzinsuffizienz wurde nach der Therapie bei allen Patienten eine zufriedenstellende Besserung des Krankheitsbildes festgestellt. Die Anzahl der Symptome von 6-7/Patient sank nach Abschluß der klinischen Prüfung auf 1-2/Patient. Unter Piretanid wurden bis auf einen Patienten alle ödemfrei, unter Furosemid bis auf zwei.

Zur Beurteilung der Verträglichkeit diente die Kontrolle von Laborwerten und die Registrierung von Nebenwirkungen.

Im Blutbild ließen sich keine zeitlichen Veränderungen nachweisen (Wilcoxon-Test).

Im Bereich der biochemischen Parameter im Serum kam es nach Behandlung mit Piretanid zu signifikanten Veränderungen:

Abnahme der Mediane bei Serum-Kalium	(von 3,8 auf 3,6 mval/l)
Anstieg der Mediane bei Harnstoff-N	(von 17,1 auf 24,5 mg/100 ml)

Das Blutbild und auch die biochemischen Parameter im Serum zeigten starke individuelle Schwankungen in beiden Richtungen.

Veränderungen im Urinstatus, die durch ein Prüfpräparat hervorgerufen wären, wurden nicht gefunden.

Präparatbedingte Nebenwirkungen wurden unter Piretanid bei zwei Patienten beobachtet. Es handelte sich um Hautallergie (1x) und Conjunctivitis (2x).

Wechselwirkungen mit Begleitmedikamenten wurden nicht beobachtet.

6.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Horstmann, H., Wollweber, H., Meng, K.: Chemische Struktur und diuretische Wirkung in der Reihe der 4-Chlor-3-sulfonamido-benzolsulfonamide. *Arzneimittel-Forsch.* 17: 653 (1967)
2. Krebs, H. A.: Inhibition of carbonic anhydrase by sulphonamides. *Biochem. J.* 43: 525 (1948)
3. Krebs, H. A.: Renal carbohydrate and fatty acid metabolism. In: *Renaler Transport und Diuretica*, hrsg. von Thureau, K., Jahrmärker, H. Springer, Berlin: 1 (1969)
4. Novello, F. C., Sprague, J. M.: Benzothiadiazine dioxides as novel diuretics. *J. Amer. chem. Soc.* 79: 2028 (1957)
5. Schultz, E. M., Cragoe, E. J., Bicking, J. B., Bolhofer, W. A., Sprague, J. M.: α , β -Unsaturated ketone derivatives of aryloxyacetic acids, a new class of diuretics. *J. med. pharm. Chem.* 5: 660 (1962)
6. Schwartz, W. B.: Effect of sulfanilamide on salt and water excretion in congestive heart failure. *New Engl. J. Med.* 240: 173 (1949)
7. Roblin, R. O., Clapp, J. W.: The preparation of heterocyclic sulfonamides. *J. Amer. chem. Soc.* 72: 4890 (1950)
8. De Stevens, G.: Drug design. In: *Medicinal chemistry. A series of monographs*, Vol. XI/1, hrsg. von Ariens, E. J. Academic Press, New York: 421 (1970)
9. De Stevens, G., Werner, L. H., Halamandaris, A., Ricca, S.: Dihydrobenzothiadiazine dioxides with potent diuretic effect. *Experientia* 14: 463 (1958)

10. Feit, P. W.: Aminobenzoic acid diuretics. II. 4-Substituted 3-amino-5-sulfamylbenzoic acid derivatives. J. med. pharm. Chem. 14: 432 (1971)
11. Feit, P. W., Nielsen, O. B. T.: Aminobenzoic diuretics. III. 4-Substituted 5-sulfamyl-anthranilic acid derivatives. J. med. pharm. Chem. 15: 79 (1972)
12. Feit, P. W., Nielsen, O. B. T., Bruun, H.: Structure- activity studies on sulfamyl diuretics. J. med. pharm. Chem. 15: 437 (1972)
13. Feit, P. W., Bruun, H., Nielsen, D. K.: Aminobenzoic diuretics. I. 4-Halogeno-5-sulfamylmethanilic acid derivatives. J. med. pharm. Chem. 13: 1071 (1970)
14. Sturm, W., Siedel, W., Meyer, R., Ruschig, H.: Zur Chemie des Furosemids I. Synthesen von 5-Sulfamoyl-anthranilsäure-Derivaten. Chem. Ber. 99: 328 (1966)
15. Østergaard, E. H., Magnussen, M. P., Nielsen, C. K., Eilertsen, E., Frey, H. H.: Pharmacological properties of 3-n-butylamino-4-phenoxy-5-sulfamylbenzol acid (Bumetanide), a new potent diuretic. Arzneimittel-Forsch. 22: 66 (1972)
16. Kuschinsky, G., Lüllmann, H., Peters, T.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, Thieme Stuttgart: 153 (1978)
17. Hornbostel, H., Kaufmann, W., Siegenthaler, W.: Innere Medizin in Praxis und Klinik, Thieme Stuttgart: Bd I 1 - 14 (1973)
18. Muschaweck, R., Hajdú, P.: Die salidiuretische Wirksamkeit der Chlor-N-(2-furylmethyl)-5-sulfamyl-anthranilsäure. Arzneimittel-Forsch. 14: 44 (1964)
19. Laragh, J. H., Cannon, P. J., Stason, W. B., Heinemann, H. O.: Physiologic and clinical observations on furosemide and ethacrynic acid. Ann. N. Y. Acad. Sci. 139: 453 (1966)

20. Puschett, J. B., Goldberg, M.: The acute effects of furosemide on acid and electrolyte excretion in man. *J. Lab. clin. Med.* 71: 666 (1968)
21. Goldberg, M.: Renal tubular sites of action of diuretics. In: *Renal Pharmacology*, hrsg. von Fisher, J. W. Butterworths, London: 99 (1971)
22. Duarte, C. G.: Effects of ethacrynic acid and furosemide on urinary calcium, phosphate and magnesium. *Metabolism* 17: 867 (1968)
23. Abdelhamid, S., Seyberth, H., Hänze, S.: Untersuchungen zur Wirkung verschiedener Diuretika und Aldosteronantagonisten auf die renale Magnesiumausscheidung. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* 75: 935 (1969)
24. Eknoyan, G., Suki, W. N., Martinez-Maldonado, M.: Effects of diuretics on urinary excretion of phosphate, calcium, and magnesium in thyroparathyroidectomized dogs. *J. Lab. clin. Med.* 76: 257 (1970)
25. Meng, K.: Zum renalen Wirkungsmechanismus der Diuretika. *Dtsch. med. Wschr.* 95: 2089 (1970)
26. Steele, T. H.: Dual effects of potent diuretics on renal handling of phosphate in man. *Metabolism* 20: 749 (1971)
27. Kleinfelder, H.: Experimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungen mit einem neuen Diuretikum. *Dtsch. med. Wschr.* 88: 1965 (1963)
28. Forrester, T. M., Shirriffs, G. G.: Frusemide and bendrofluazide in healthy subjects. *Lancet* I : 409 (1965)
29. Auld, W. H. R., Murdoch, W. R.: Clinical trial of mefruside, a new diuretic. *Brit. med. J.* IV: 786 (1971)

30. Dettli, L., Spring, P.: Pharmakologisch-klinische Prüfung neuer Diuretica. *Arzneimittel-Forsch.* 15: 1162 (1965)
31. Schwab, M., Immich, H.: Ergebnisse einer klinisch-pharmakologischen Gemeinschaftsuntersuchung mit einem neuen Saluretikum. In: *Diureseforschung*, hrsg. von Heilmeyer, L., Mazzei, R. S., Holtmeier, H. J., Marongiu, F. Thieme, Stuttgart: 141 (1967)
32. Bergström, J., Hultman, E.: Mefrusid vid essentiell hypertoni. In: *Diuretika og Hypertensjon*, hrsg. von Borchgrevink, C. F., Brodwall, E. K., Hillestad, I. K., Lund-Johansen, P. Nielsen, Oslo: 133 (1971)
33. Lipschitz, W. L., Hadidian, Z., Kerbesar, A.: Bioassay of Diuretics *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 85: 97 (1943)
34. Muschaweck, R., Sturm, K.: Diuretika in Erhart G. und Ruschig H. *Arzneimittel-Entwicklung-Wirkung-Darstellung*, Verlag Chemie-Weinheim: Bd 2, 322 - 325 (1972)

Herrn Prof. Dr. Doenicke danke ich sehr herzlich für die Überlassung dieser Arbeit und für die hilfreiche Unterstützung bei der Ausarbeitung des Themas.

Ferner gilt mein Dank Herrn Dr. Rothaug sowie Herrn Dr. Dr. Lahn, die bei der technischen Durchführung der klinischen Prüfung mit Rat und Tat zur Seite standen und bei der Einarbeitung in die Thematik sehr hilfreich waren.

BEURTEILUNGSKRITERIEN FÜR "CHRONISCHE HERZINSUFFIZIENZ"

<u>Hauptkriterien:</u> Paroxysmale nächtliche Dyspnoe oder Orthopnoe Halsvenenstauung Lungenrasseln Herzerweiterung Akutes Lungenödem S₃-Galopp (3. Herzton-Galopprrhythmus) Hepatojugularer Reflux	<u>Nebenkriterien:</u> Ödem Belastungsdyspnoe Vergrößerung der Leber Pleuraerguß Tachykardie (Frequenz von 120/min) <u>Haupt- oder Nebenkriterien:</u> xx Gewichtsverlust von 4,5 kg innerhalb von 5 Tagen als Reaktion auf die Behandlung.
--	---

Fälle, die bis zu 4 dieser Beurteilungskriterien aufweisen, sind als "leicht", Fälle mit 5 - 8 der genannten Kriterien als "mäßig" einzustufen.

Es sollten bei jedem Patienten entweder 2 Hauptkriterien oder 1 Hauptkriterium und 2 Nebenkriterien gegeben sein.

xxDas Kriterium eines Gewichtsverlustes von 4,5 kg innerhalb von 5 Tagen ist ein Hauptkriterium, wenn der Gewichtsverlust im Zusammenhang mit Maßnahmen zur Therapie der Herzinsuffizienz steht. Wenn der Gewichtsverlust jedoch auf andere Faktoren als diese therapeutischen Maßnahmen zurückgeführt werden kann, so stellt er ein Nebenkriterium dar.

Lit.: Patrick A.McKee, M.D.; William P. Castelli, M.D.; Patricia M.McNamara und William B.Kannel, M.D.; M.P.H.: The Natural History of Congestive Heart Failure: The Framingham Study. New Engl.J.of Med., Vol.285, No.26, Page 1441, 23.December 1971.

RANDOMISIERUNGSPLAN

Projekt: Piretanid

GRUPPE 1

Behandlung: Piretanid (6 mg)

Patienten: 3
5
6
8
11
13
14
16
18
19
22
26
28
29
30

GRUPPE 2

Behandlung: Furosemid (40 mg)

Patienten: 1
2
4
7
9
10
12
15
17
20
21
23
24
25
27

ALTER UND GESCHLECHT

B e h a n d l u n g s g r u p p e					
Piretanid			Furosemid		
Pat.	Geschl.	Alter	Pat.	Geschl.	Alter
3	w	63	1	m	57
5	w	75	2	m	74
6	m	65	4	w	75
8	w	71	7	m	73
11	w	67	9	w	68
13	m	71	12	m	73
14	m	75	15	m	73
16	w	69	17	m	65
18	m	79	20	w	80
19	w	72	21	m	64
22	w	61	23	m	79
28	w	73	24	w	60
			25	w	68
			27	w	77
Maximum		79	Maximum		80
Median		71	Median		73
Minimum		63	Minimum		57
Anzahl d.Pat.	12		Anzahl d.Pat.	14	

In der Alterverteilung beider Gruppen ist kein Unterschied feststellbar.

K r i t e r i e nfür das Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz

(Anzahl der Patienten)

Kriterien der chronischen Herzinsuffizienz	Behandlungsgruppe	
	Piracetamid	Furosemid
<u>H a u p t k r i t e r i e n</u>		
Anfälle nächtl. Dyspnoe oder Orthopnoe	11	13
Halsvenenerweiterung	9	13
Lungenrasseln	11	12
Herzerweiterung	11	13
Akutes Lungenödem	-	-
Galopp-Rhythmus	-	-
Hepatojugularer Reflux	5	5
<u>N e b e n k r i t e r i e n</u>		
Periphere Ödeme	12	14
Belastungs dyspnoe	12	14
Lebervergrößerung	9	7
Pleuraerguß	1	1
Tachykardie	-	-
Anzahl der Patienten	12	14

Schweregrad der Herzinsuffizienz (Anzahl der Patienten)

Schweregrad	Behandlungsgruppe	
	Piretanid	Furosemid
leicht	-	-
mäßig	11	13
schwer	1	1
Anzahl der Pat.	12	14

Ursache der Herzinsuffizienz (Anzahl der Patienten)

Ursache	Behandlungsgruppe	
	Piretanid	Furosemid
Koronarsklerose	7	6
Koronarsklerose, Hypertonie	4	4
Koronarsklerose, Myokardinfarkt	-	1
Koronarsklerose, Myokardinfarkt, Hypertonie	-	1
Hypertonie	1	1
Keine näheren Angaben	-	1
Anzahl der Pat.	12	14

Sonstige Medikation

Die Medikation während der klinischen Prüfung (außer Digitalis: ist in der nachfolgenden Tabelle zu ersehen (Hauptgruppen der Roten Liste 1976).

B e g l e i t m e d i k a t i o n
(Anzahl der Patienten)

Hauptgruppen	Behandlungsgruppe	
	Piretanid	Furosemid
Analeptika	-	1
Analgetika/Antirheumatika	-	2
Antianämika	1	-
Antiarrhythmika	-	1
Antibiotika	5	7
Antidiabetika	-	2
Antihypertonika	3	3
Antikoagulantia	1	-
Antitussiva/Expektorantia	4	6
β -Rezeptorenblocker	2	3
Bronchospasmolytika	1	2
Chemotherapeutika	1	1
Durchblutungsfördernde Mittel	3	2
Gichtmittel	2	1
Kardiaka	11	13
Koronarmittel	2	4
Lipidsenker	1	-
Magen-Darm-Mittel	3	3
Ophthalmologika	2	3
Parkinson-Mittel	-	1
Psychopharmaka	2	5
Thrombozyten-Aggreg.-Hemmer	-	1

<u>Labor-Parameter</u>	<u>Wilcoxon-Test</u>
------------------------	----------------------

Blutbild:

Erythrozyten (Mill./mm ³)	n.s.
Hämoglobin (g%)	n.s.
Hämatokrit (%)	n.s.
Leukozyten (Tsd./mm ³)	n.s.
Segmentkernige (%)	-
Stabkernige (%)	-
Lymphozyten (%)	-
Monozyten (%)	-
Eosinophile (%)	-
Basophile (%)	-

Biochemische Parameter im Blut:

Kalium	(mval/l)	x ₁)
Natrium	(mval/l)	n.s.
Chlorid	(mval/l)	n.s.
Harnsäure	(mg/100ml)	n.s.
Harnstoff-N	(mg/100ml)	x ₁)
Kreatinin	(mg/100ml)	n.s.
GOT	(U/l)	n.s.
GPT	(U/l)	n.s.
Alk. Phosphatase	(U/l)	n.s.
Glutamyl Transpeptidas	(U/l)	n.s.
Glucose	(mg/100ml)	n.s.
Cholesterin	(mg/100ml)	n.s.

Urinstatus^{xx}:

Leukozyten	-
Erythrozyten	-
Epithelien	-
Kristalle	-
Zucker	-
Eiweiß	-
Aceton	-
Gallenfarbstoffe	-
Reaktion	-

^{xx} Qualitative Angaben: o.B.-positiv bzw. Reaktion: sauer, neutral, alkal.

1)-nur in der Behandlungsgruppe Piretanid.

KALIUM

Normalwerte: 3,8 - 5,5 mval/l

Behandlungsgruppe: Piretanid

Pat. Nr.	Geschl.	B e h a n d l u n g			
		Tag 1	Δ	Tag 10	Δ
3	w	3,8		3,5	-0,3
5 ^x	w	3,7	-0,1	3,3	-0,5
6 ^x	m	3,8		3,1	-0,7
8 ^x	w	3,9		4,0	
11	w	4,5		4,1	
13 ^x	m	4,6		4,1	
14	m	3,7	-0,1	3,5	-0,3
16 ^x	w	4,0		4,0	
18 ^x	m	3,6	-0,2	3,5	-0,3
19	w	4,6		4,6	
22 ^x	w	3,9		2,9	-0,9
28	w	3,8		3,8	

^xDiabetiker

KALIUM

Normalwerte: 3,8 - 5,5 mval/l

Behandlungsgruppe: Furosemid

Pat. Nr.	Geschl.	B e h a n d l u n g			
		Tag 1	Δ	Tag 10	Δ
1 ^x	m	3,8		4,0	
2 ^x	m	4,5		3,9	
4	w	3,9		4,1	
7	m	4,6		4,3	
9 ^x	w	4,1		3,3	-0,5
12 ^x	m	4,7		4,1	
15 ^x	m	5,1		4,4	
17	m	3,8		4,3	
20	w	4,6		4,4	
21 ^x	m	4,1		3,6	-0,2
23	m	3,9		3,9	
24 ^x	w	3,9		3,6	-0,2
25	w	4,4		4,2	
27	w	4,1		4,8	

^xDiabetiker

HARNSTOFF-N

Normalwerte: bis 24,0 mg/100 ml

Behandlungsgruppe: Piretanid

Pat. Nr.	Geschl.	B e h a n d l u n g			
		Tag 1	Δ	Tag 10	Δ
3	w	38,1	+ 14,1	47,0	+ 23,0
5	w	16,6		28,5	+ 4,5
6	m	24,1	+ 0,1	23,4	
8	w	14,6		12,3	
11	w	9,2		16,7	
13	m	19,9		19,7	
14	m	12,3		20,5	
16	w	14,8		19,7	
18	m	30,4	+ 6,4	33,8	+ 9,8
19	w	15,4		27,1	+ 3,1
22	w	18,4		25,5	+ 1,5
28	w	17,5		26,6	+ 2,6

HARNSTOFF-N

Normalwerte: bis 24,0 mg/100 ml

Behandlungsgruppe: Furosemid

Pat. Nr.	Geschl.	B e h a n d l u n g			
		Tag 1		Tag 10	
1	m	22,4		23,0	
2	m	19,7		20,3	
4	w	24,0		18,5	
7	m	24,9	+ 0,9	27,7	+ 3,7
9	w	13,4		15,4	
12	m	12,5		13,7	
15	m	48,5	+ 24,5	27,5	+ 3,5
17	m	5,8		8,3	
20	w	25,0	+ 1,0	21,7	
21	m	17,5		19,2	
23	m	21,2		33,5	+ 9,5
24	w	17,5		19,6	
25	w	17,9		32,8	+ 8,8
27	w	19,1		54,0	+ 30,0

LEBENS LAUF

Name: Hanns Holger von Stetten

Geboren: 5. Juli 1944

Geburtsort: Freising

Vater: Walther von Stetten, Oberst, gefallen 1945

Mutter: Maria von Stetten, geb. Roth, Hausfrau

Ausbildung und Prüfungen: 1951 - 1956 5 Klassen Volksschule Freising

1956 - 1963 9 Klassen Josef-Hofmüllergymnasium
Freising

1965 Juli Reifeprüfung

1965 November Beginn des Studiums der Humanmedizin

1967 April naturwissenschaftliche Vorprüfung

1968 April ärztliche Vorprüfung

1971 Juli Staatsexamen Humanmedizin

1971 - 1972 Medizinalassistent am Kreiskranken-
haus Freising

1972 Oktober Approbation als Arzt

1972 - 1973 Assistenzarzt am Kreiskrankenhaus
Freising (Med. Abteilung)

1973 - 1974 Stabsarzt bei der Bundeswehr

1974 - 1978 Assistenzarzt am Kreiskrankenhaus
Freising (Med. Abteilung)

1978 - 1980 Assistenzarzt am Kreiskrankenhaus
Freising (Radiologische Abteilung)

1980 Dezember Facharzt für Innere Medizin

1980 - 1981 Oberarzt für Innere Medizin am
Kreiskrankenhaus Freising

1981 April Niederlassung als prakt. Arzt in Zolling

